s pn=jp 60013730

S5 1 PN=JP 60013730

t 5/3,ba/all

5/3,BA/1

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004181099

WPI Acc No: 85-007979/198502

XRAM Acc No: C85-003281

New 4'-substd. 4,4'-dimethoxy 1,1',2,2'-terphenyl derivs. - having prostaglandin synthetase inhibiting, analgesic, antiinflammatory, antiarthritic, antipyretic and antithrombotic activity

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: MATSUMORO K; WARD J S

Number of Countries: 024 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 130045 B	A	19850102	EP 84304187	A	19840621		198502
GB 2142024	A	19850109	GB 8415820	A	19840621		198502
US 4495202	A	19850122	US 83506931	A	19830622		198506
AU 8429734	A	19850103					198508
JP 60013730	A	19850124	JP 84129068	A	19840621		198510
DK 8403006	A	19841223					198512
DD 217799	A	19850123					198521

FI 8402477	A	19841223				198521
PT 78760	A	19850603				198529
HU 36075	T	19850828				198540
ZA 8404604	A	19851218	ZA 844604	A	19840618	198613
ES 8601083	A	19860216	ES 533553	A	19840619	198618
GB 2142024	B	19861210				198650
EP 130045	B	19870121				198703
DE 3462129	G	19870226				198709
KR 8700199	B	19870216				198726
IL 72146	A	19870831				198745
CA 1246621	A	19881213				198903

Priority Applications (No Type Date): US 83506931 A 19830622

Language, Pages: EP 130045 (E, 36); EP 130045 (E)

Abstract (Basic): EP 130045 A

Terphenyl derivs. of formula (I) are new. R = CF3 or phenyl (opt. substd. by I, Br, Cl, F or CF3).

USE/ADVANTAGE - (I) are prostaglandin synthetase inhibitors and analgesic antiinflammatory, antiarthritic, antipyretic and antithrombotic agents. Dose is 0.5-300 (pref. 1-50) mg/kg/day. (I) have a low potential for phototoxic side effects.

0/0

Terphenyl d rivatives and pharmac utical uses thereof

Patent Number:	US4495202
Publication date:	1985-01-22
Inventor(s):	MATSUMOTO KEN (US); WARD JOHN S (US)
Applicant(s):	LILLY CO ELI (US)
Requested Patent:	JP60013730
Application Number:	US19830506931 19830622
Priority Number (s):	US19830506931 19830622
IPC Classification:	
EC Classification:	C07C43/225, C07C43/205D2, C07C45/51N, C07C45/66
Equivalents:	AU2973484, AU566411, CA1246621, DD217799, DE3462129D, DK300684, EP0130045, B1, ES8601083, FI842477, GB2142024, GR82376, HU36075, IL72146, KR8700199, NZ208582, PH21108, PT78760, ZA8404604

Abstract

This invention provides for certain novel terphenyl derivatives, their pharmaceutical formulations, and a method of treating pain, fever, thrombosis, inflammation, and arthritis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

⑲ 日本国特許庁 (JP)　　⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)　　昭60—13730

⑤Int. Cl.⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 C 43/205		7419—4H
A 61 K 31/085	AAG	
	AAH	7330—4C
	ABE	
	AEL	
C 07 C 43/225		7419—4H

⑬公開　昭和60年(1985) 1 月24日

発明の数　3
審査請求　未請求

(全 10 頁)

⑤テルフエニル誘導体

⑳特　　願　昭59—129068
㉒出　　願　昭59(1984) 6 月21日
優先権主張　㉜1983年 6 月22日㉝米国(US)
㉛506931

⑦発 明 者　ケン・マツモト
アメリカ合衆国インデイアナ州
インデイアナポリス・ブリアル
ウツド・ドライブ4240番地
⑦発 明 者　ジヨン・エス・ワード
アメリカ合衆国インデイアナ州
インデイアナポリス・イー・ブ
ランスウイツク241番地
⑦出 願 人　イーライ・リリー・アンド・カ
ンパニー
アメリカ合衆国インデイアナ州
インデイアナポリス市イースト
・マツカーテイ・ストリート30
7番
⑦代 理 人　弁理士　岩崎光隆　　外1名

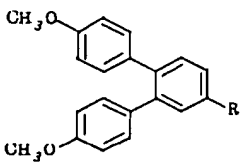
明　細　書

1.発明の名称

テルフエニル誘導体

2.特許請求の範囲

(1)　式(I)で表わされる化合物。



(I)

〔式中、Rはトリフルオロメチル、フエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

(2)　4′−トリフルオロメチル−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3)　4′−(4−フルオロフエニル)−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

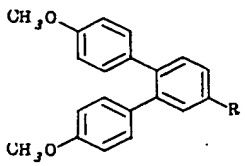
(4)　4′−(4−クロロフエニル)−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5)　4′−(4−ブロモフエニル)−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(6)　4′−(3−フルオロフエニル)−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(7)　4′−フエニル−4,4″−ジメトキシ−1,1′: 2′,1″−テルフエニルである特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(8)　式(I)

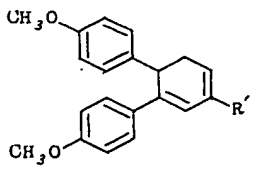


(I)

〔式中、Rはトリフルオロメチル、フエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

で表わされる化合物を製造するに際して、

(a) 式(VI)

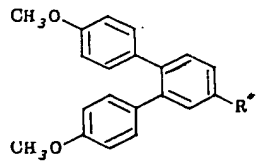


(VI)

〔式中、R′はフエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

で表わされる化合物を脱水素するか、または

(b) 式(IX)

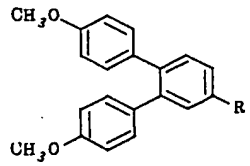


(IX)

〔式中、R″はヨードまたはヨードフエニルである。〕

で表わされる化合物をビス(トリフルオロメチル)水銀、銅およびN-メチル-2-ピロリジノンと反応させることを特徴とする製造方法。

(9) 式(I)



〔式中、Rはトリフルオロメチル、フエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

で表わされる化合物を活性成分として含有する製剤。

(10) 製薬上許容される脂質含有賦形剤を含有する特許請求の範囲(9)記載の製剤。

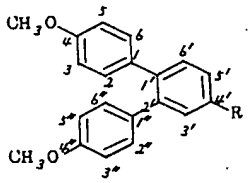
3.発明の詳細な説明

発明の目的

本発明は、プロスタグランジン合成阻害物質、鎮痛物質、抗炎症物質、抗関節炎物質、解熱性物質および抗血栓物質として活性であり、しかも光毒性の副作用が低い新規化合物を提供する。

発明の構成

より詳しくは、本発明は式(I)で表わされる化合物を提供する。



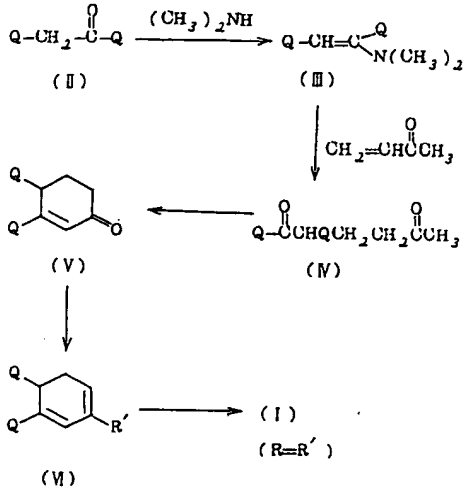
(I)

〔式中、Rはトリフルオロメチル、フエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

式(I)で表わされる化合物は、哺乳動物において苦痛、熱、血栓症、炎症および関節炎に対処するのに有効である。本化合物は化学的には4′-置換-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル類と称される。好ましい化合物群は、Rがトリフルオロメチルまたはブロモ、クロロもしくはフルオロで置換されたフエニルである式(I)で表わされる化合物である。特に好ましい化合物は、ハロ置換基がフエニル環の4位に置換している化合物である。

本発明化合物のあるものは下記の工程図に従って製造できる。

図 I



〔式中、Qは4－メトキシフエニル、R'はフエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

図Ⅰに従つて、デスオキシアニソイン(Ⅲ)をジメチルアミンまたはその他の適当な2級アミンと反応させて対応する式(Ⅲ)のエナミンとする。エナミンへの変換は、ジエチルエーテルまたはトルエンなどの非反応性溶媒中で四塩化チタンなどのルイス酸の存在下にて約－20℃～約30℃の温度で実施するのが好ましい。

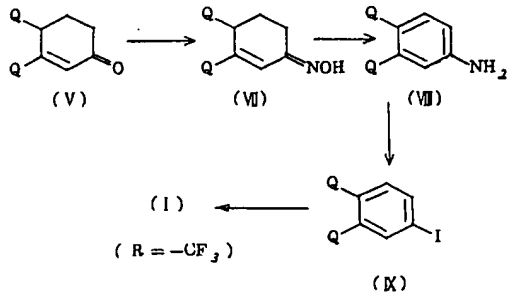
ミカエル反応をメチルビニルケトンでエナミンに対して実施して対応する式(Ⅳ)のジケトンを得る。この反応は、アセトニトリルなどの非反応性溶媒中で、好ましくは溶液の還流温度にて、上記の2種の化合物を加熱するだけで最も都合良く遂成される。

得られたジケトン(Ⅳ)は、リン酸のような酸または水酸化カリウムのような塩基の存在下に水／アルコールのような非反応性溶媒中で典型的なアルドール縮合条件下にて、好ましくは反応液の還流温度で加熱すると開環して式(Ⅴ)の置換－2－シクロヘキセノンを得ることができる。

このシクロヘキセノン誘導体(Ⅴ)を式LiRまたはRMgXで表わされるリチウムまたはマグネシウム有機金属化合物により0℃～－78℃、テトラヒドロフランのような低融点非反応性溶媒中で処理して中間体2－シクロヘキセン－1－オール誘導体を得て、p－トルエンスルホン酸のような酸と共にベンゼンまたはトルエンなどの溶媒中、約30℃から溶液の還流温度までの温度下で加熱すると、式(Ⅵ)のシクロヘキサジエン誘導体を得る。この中間体をパラジウム／炭素、二酸化マンガン、クロラニル、好ましくはDDQ、などの脱水素試薬と共にベンゼンまたはトルエンなどの溶媒中、約30℃から溶液の還流温度までの温度下で加熱すると所望の式(Ⅰ)で表わされるトリアリールベンゼン誘導体を得る。

（以下余白）

図　Ⅱ



〔式中、Qは4－メトキシフエニルである。〕

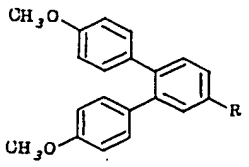
図Ⅰで製造した2－シクロヘキセノン誘導体をアルコールなどの非反応性溶媒中でヒドロキシルアミンと共に加熱して式(Ⅵ)で表わされる対応するオキシム誘導体を得る。

オキシム(Ⅵ)を酢酸、無水酢酸および塩化水素と共に加熱して所望のN－アセチル化アニリン誘導体を得て、これを塩基性加水分解で式(Ⅶ)で表わされるアニリン中間体に変換する。

このアニリン中間体(Ⅶ)をサンドマイヤー反応により式(Ⅸ)で表わされる対応するヨード中間体に変換する。このヨウ化アリールをビス（トリフルオロメチル）水銀，銅およびN－メチル－2－ピロリジノンと共に加熱して式(Ⅰ)で表わされる所望のトリフルオロメチル化合物に変換する。

Rがトリフルオロメチル置換フエニルである本発明化合物は、上述と同じビス（トリフルオロメチル）水銀／銅反応法により対応するヨードフエニル誘導体から製造することもできる。

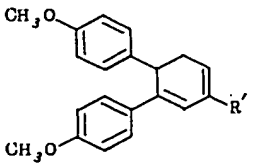
従つて、本発明は、式(Ⅰ)



(Ⅰ)

〔式中、Rはトリフルオロメチル、フエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕で表わされる化合物を製造するに際して、

(a)　式(Ⅵ)

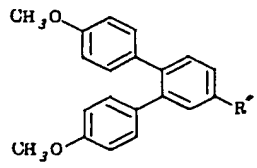


(VI)

〔式中、R'はフエニルまたはヨード、ブロモ、クロロ、フルオロもしくはトリフルオロメチルで置換されたフエニルである。〕

で表わされる化合物を脱水素するか、または

(b) 式(IX)



(IX)

〔式中、R'はヨードまたはヨードフエニルである。〕

で表わされる化合物をビス(トリフルオロメチル)水銀，銅およびN－メチル－2－ピロリジノンと反応させることを特徴とする製造方法を提供する。

式(I)で表わされる化合物を製造するのに要する出発物質および試薬は、市販されているか、当分野で既知であるか、または当分野で既知の方法により製造し得る。

本発明化合物の特徴は経口投与で有効なことであるが、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内または鼻腔内投与などの種々の経路により、通常は医薬組成物の形にして投与し得る。この組成物は製剤分野において公知の方法で製造し、少なくとも1種の活性化合物を含有する。従つて、本発明は式(I)で表わされる化合物を活性成分とし、製薬上許容される担体と共に含有して成る医薬組成物を包含する。

本発明の組成物を製造するに際して、活性成分を、通常は、担体と混合するか、担体で希釈するか、または、カプセル、サシエー(sachet)、シート(paper)もしくは他の保持体の形状にした担体内に封入する。担体を希釈剤として利用する場合、担体は活性成分に対して賦形剤、添加剤または媒体として利用する固体、半固体または液体であればよい。従つて、本組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシエー、カシエー(cachet)、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ剤、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体中で)、活性化合物を例えば10重量%まで含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル、座剤、滅菌注射用溶液ならびに滅菌封入散剤の形にすることができる。

適当な担体の例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸エステル、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウムまたは鉱油などである。本製剤は、更に、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、甘味剤または矯味剤を包含し得る。本発明の組成物は、当分野でよく知られているように、対象に投与後、活性成分が即座に、持続的にまたは遅延して放出されるように製剤化し得る。

本発明の新規化合物の動物における経口吸収は、式(I)で表わされる化合物を脂質含有賦形剤に混じて投与すると大いに高められる。脂質賦形剤には、油、油懸濁液、ステロールエステル類、ろう、ビタミンAエステル類、植物性油(コーン油、ココナツツ油、サフラワー油など)、動物性脂肪(ラード、鯨ろうなど)、リン脂質および合成トリグリセリド(中鎖トリグリセリド(MCT，C_8～C_{10}鎖)、長鎖トリグリセリド(LCT，C_{16}～C_{18}鎖)など)が包含される。

添加剤も加えることができ、添加剤にはグリコール類(ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなど)、セルロース、デンプンなどが包含される。

本化合物と油の混合物を哺乳動物が速やかに消化吸収し得る場合は、油だけを用いて本化合物を投与し得るが、油性乳剤が好ましい投与形式である。好ましい油性乳剤は、本化合物をコーン油に

溶解したものを10%アラビアゴム溶液で乳化して製造するコーン油/アラビアゴム乳剤である。

乳化剤としては、アラビアゴム、リン脂質（例えばレシチン）、ゼラチンおよびコレステロールなどの天然乳化剤ならびにグリセリンモノステアリン酸エステルのようなグリセリンエステル、ソルビタンモノパルミチン酸エステル（Span 40）のようなソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミチン酸エステル（Tween 40）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸エステル（Tween 80）などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレングリコールモノステアリン酸エステルのようなポリオキシエチレングリコールエステルなどの合成乳化剤が挙げられる。

他の投与形態には、カプセル、スラリー、懸濁剤などの液体または固体単位投与剤型が含まれる。例えば、一形態として脂肪に溶解した本化合物を含有する硬質ゼラチンカプセルがある。まず、本化合物を液体状態の脂肪に溶解して固化し、均一な無定形の溶液を得る。これを粉状にして硬質ゼラチンカプセルに入れる。要すれば、ここに乳化剤も加え得る。

または、軟質ゼラチンカプセルのような液体単位投与剤型を用いて本化合物を投与してもよい。このカプセルは本化合物と許容される脂質賦形剤のスラリーを機械的にカプセル内に封入することにより製造する。カプセル内に封入せずにスラリーだけを投与することもできる。

更に別の液体単位投与剤型は懸濁剤であり、これはアラビアゴム、トラガカント、メチルセルロースなどの懸濁剤を補添したシロップ賦形剤で製造する。

更に他の投与形態には、予め脂肪性食餌を与えた哺乳動物に本化合物を経口投与する方法があり、こうすることにより食餌から得た脂肪を脂質含有賦形剤として使用できる。本化合物は哺乳動物に投与する前に細かく粉砕してアラビアゴムのような界面活性剤で被覆する。

従つて、本発明の一つの好ましい側面は、式(I)で表わされる化合物の有効量を製薬上許容される脂質含有賦形剤と共に含有する製剤である。製剤化するに際して界面活性剤または乳化剤を加えてもよい。

本発明の別の好ましい側面は、式(I)で表わされる化合物の有効量を製薬上許容される界面活性剤含有賦形剤と共に含有する製剤である。本製剤は対象となる哺乳動物が脂肪性食餌を摂取するときまたは摂取したのちに投与する。

好ましくは、本組成物を、活性成分をおよそ5～500mg、通常はおよそ25～300mgずつ含有する単位投与剤型に製剤化する。「単位投与剤型」とは、所望の治療効果を生じるように算出された既定量の活性物質を望ましい製剤担体と共に含有する、ヒトの患者を含めた哺乳動物に対する単位投与量として適した物理的に区分される単位を意味する。

本活性化合物は広範囲の用量に亘つて有効である。例えば、1日当りの投与量は、通常、およそ0.5～300mg/kgの範囲にある。ヒト成人を治療するには、およそ1～50mg/kgの範囲の量を1回または数回に分けて投与するのが好ましい。しかし、化合物の実際の投与量は、治療すべき状態、投与する化合物の種類、投与経路の種類、個々の治療対象の年齢、体重および反応ならびに治療対象の重症度などの関連した諸条件に照らして、医師により決定されるので、上記の投与量は如何なる意味においても本発明の範囲を限定するものではないことは理解されるところである。

以下に実施例を示して出発物質、中間体および本発明化合物の製造法を更に例示するが、本実施例は単に例を示したに過ぎず、如何なる意味においても本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

4'-（4-フルオロフエニル）-4,4''-ジメトキシ-1,1':2',1''-テルフエニル

A. 4-メトキシ-α-〔（4-メトキシフエニル）メチレン〕-N,N-ジメチルベンゼンメタンアミンの製造

デスオキシアニソイン307.56gをジエチル

エーテル3ℓに溶解して氷／アルコール浴で約0℃に冷却した。窒素雰囲気下にこの溶液を撹拌してジメチルアミン441mlを加えた。ここに温度を5℃以下に保つ速さで90分間を要して四塩化チタン79mlのトルエン500ml溶液を加えて室温で一晩撹拌した。反応液を沪過して得た沈殿物をジエチルエーテル2ℓで洗浄した。エーテル沪液と洗液を合して真空蒸発させ、残渣をエーテル／スケリーB（SkellyB）から結晶化して所望の標記中間体272.2gを得た。mp. およそ67～69℃。

B. 1,2－ビス（4－メトキシフエニル）－1,5－ヘキサンジオンの製造

4－メトキシ－α－〔（4－メトキシフエニル）メチレン〕－N,N－ジメチルベンゼンメタンアミン268.77gおよびメチルビニルケトン231mlをアセトニトリル1ℓに溶解し、一晩加熱還流した。これを冷却して真空下に蒸発乾固させて、残渣を4N塩酸2ℓ中に注加して酢酸エチル1ℓずつで4回抽出した。酢酸エチル層を合して5回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥して沪過し、蒸発乾固させた。残渣をジエチルエーテル2.5ℓ中に溶解し、シクロヘキサンで最終容量4ℓにした。この溶液を温熱板上で蒸発させて約2.5ℓにして冷却し、掻き取つて種結晶を加え、沪過して所望のジオン中間体251.5gを得た。mp. およそ62～65℃。

C. 3,4－ビス（4－メトキシフエニル）－2－シクロヘキセン－1－オンの製造

1,2－ビス（4－メトキシフエニル）－1,5－ヘキサンジオン212.0gおよび2N水酸化カリウム650mlを2Bエタノール3ℓに溶解して2時間加熱還流した。この溶液を冷却して濃塩酸110mlを加え、得られた溶液を真空濃縮した。残渣に水1ℓおよび酢酸エチル1.5ℓを加えて分離し、水層を酢酸エチル800mlずつで3回抽出した。有機層を合して4回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥して沪過し、真空蒸発させて所望のシクロヘキセノン中間体195.6gを油状物質として得た。

D. 1－〔4,5－ビス（4－メトキシフエニル）－1,5－シクロヘキサジエン－1－イル〕－4－フルオロベンゼンの製造

4－ブロモフルオロベンゼン6.11mlをテトラヒドロフラン200mlに溶解して、冷却浴により－60℃に冷却した。窒素雰囲気下にn－ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6M）33.75mlを温度を－65～－55℃に維持する速さで加えた。添加終了後、反応液を約20分間撹拌した。3,4－ビス（4－メトキシフエニル）－2－シクロヘキセン－1－オン15.11gのテトラヒドロフラン200ml溶液を約1時間を要して加えると、3時間後に0℃まで昇温した。ここに水60mlを滴加して得た溶液をジエチルエーテル3ℓに加え、有機溶液を数回水洗した。得られた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥して真空下に蒸発乾固した。残渣をトルエン400mlに溶解してP－トルエンスルホン酸2.5gで処理し、この溶液を一晩還流させた。溶媒を蒸発除去し、残渣をクロマトグラフィーで精製して標記のジエン中間体13.98gを得た。

E. 4′－（4－フルオロフエニル）－4,4″－ジメトキシ－1,1′：2′,1″－テルフエニルの製造

1－〔4,5－ビス（4－メトキシフエニル）－1,5－シクロヘキサジエン－1－イル〕－4－フルオロベンゼン13.91gをトルエン500mlに溶解し、ここに、2,3－ジクロロ－5,6－ジシアノ－1,4－ベンゾキノン（DDQ）9.08gを加えた。この溶液を窒素雰囲気下にDean-Starkトラップを用いて20時間還流させて、冷却したのち沪過し、沪液を真空蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーで精製して適当な分画を合して蒸発させ、ジエチルエーテル／スケリーBから再結晶させて目的物質6.088gを黄色固形物として得た。mp. およそ107～110℃。

元素分析　$C_{26}H_{21}FO_2$

計算値：C，81.23；H，5.51

実測値：C，80.95；H，5.33

実施例2～5

実施例1Dおよび1Eの方法に従つて、下記化合物を適当なブロモベンゼン誘導体から製造した。

2. 4′-フエニル-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル、mp. およそ106～108℃。

元素分析 $C_{26}H_{22}O_2$

計算値：C，85.22；H，6.05

実測値：C，85.29；H，6.09

3. 4′-(4-クロロフエニル)-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル、mp. およそ143～144℃。

元素分析 $C_{26}H_{21}ClO_2$

計算値：C，77.90；H，5.28

実測値：C，77.71；H，5.11

4. 4′-(4-ブロモフエニル)-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル、mp. およそ152～154℃。

元素分析 $C_{26}H_{21}BrO_2$

計算値：C，7.0.12；H，4.75

実測値：C，70.38；H，4.84

5. 4′-(3-フルオロフエニル)-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル、mp. およそ127～129℃。

元素分析 $C_{26}H_{21}FO_2$

計算値：C，81.23；H，5.51

実測値：C，81.16；H，5.53

実施例6

4′-トリフルオロメチル-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル

A. 3,4-ビス(4-メトキシフエニル)-2-シクロヘキセン-1-オン・オキシムの製造

3,4-ビス(4-メトキシフエニル)-2-シクロヘキセン-1-オン188.6gおよびヒドロキシルアミン・塩酸塩84.8gをメタノール1.5ℓに溶解して3時間加熱還流したのち、室温で一晩撹拌して真空蒸発させた。残渣に酢酸エチル1ℓおよび水600mℓを加えて分層し、有機層を水500mℓずつで3回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して沪過し、真空下に蒸発させて標記オキシム中間体192.59gを得た。

B. 4′-アセトアミド-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニルの製造

3,4-ビス(4-メトキシフエニル)-2-シクロヘキセン-1-オン・オキシム61.0gを酢酸300mℓおよび無水酢酸215mℓに溶解して塩化水素ガスを約3時間通気した。温度は約70℃まで上昇し、温度が下り始めたら還流を維持するために加熱用マントルを用いて加熱した。ガスの添加を止めたときに加熱も止めて反応液を室温で一晩撹拌した。これを真空蒸発させて所望のアセトアミド中間体61.86gを得た。mp. およそ142～145℃。

C. 4′-アミノ-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニルの製造

4′-アセトアミド-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル10.0gを2Bエタノール250mℓおよび5N水酸化ナトリウム30mℓに溶解して一晩還流させた。ここに5N水酸化ナトリウムを更に30mℓ加えて更に24時間還流させた。この溶液を塩酸23mℓで処理して真空蒸発させた。残渣をジエチルエーテル500mℓおよび酢酸エチル500mℓ中に採取し、得られた有機溶液を中性になるまで水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥して沪過し、真空蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化して所望のアミノ中間体6.429を得た。mp. およそ115～117℃。

D. 4′-ヨード-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニルの製造

4′-アミノ-4,4″-ジメトキシ-1,1′:2′,1″-テルフエニル53.9gを塩酸79mℓおよび水120mℓに溶解して氷浴により約0℃まで冷却した。硝酸ナトリウム13.11gを水100mℓに溶解して10分間を要して上記に加え、更に10分間撹拌したのち、ヨウ化カリウム29.9gの水100mℓ溶液を30分間を要して加えた。この溶液を撹拌せずに一晩放置して蒸気浴上で30分間加熱した。冷却後、酢酸エチル2ℓを加え、分層して、水層を酢酸エチル500mℓずつで4回抽出した。有機抽出物を合して、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液250mℓずつで4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して沪過し、真空蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して、所望のヨード中間体35.12gを得た。

E. 4′－トリフルオロメチル－4,4″－ジメトキシ－1,1′：2′,1″－テルフエニルの製造

ビス（トリフルオロメチル）水銀135.4gおよび銅粉末101.4gをN－メチル－2－ピロリジノン600mlに懸濁して、約140℃まで約140分間加熱した。4′－ヨード－4,4″－ジメトキシ－1,1′：2′,1″－テルフエニル47.5gのN－メチル－2－ピロリジノン500ml溶液を90分間を要して上記に加え、約150℃で一晩加熱した。冷却後、この反応液をジエチルエーテル3lに加えて、得られた有機溶液を水500mlずつで4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、戸過して真空蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーで精製して適当な分画を合せて蒸発乾固した。得られた残渣をスケリーBから結晶化させて標記の目的物質27.159gを得た。mp. およそ82～84℃。

元素分析　$C_{21}H_{17}F_3O_2$

計算値：C，70.38；H，4.78

実測値：C，70.62；H，4.50

以下の製剤例では活性成分として本発明の医薬化合物のいずれかを用いればよい。

実施例7

硬質ゼラチンカプセルを下記成分を用いて製造する。

	量（mg/カプセル）
活性化合物	250
無水デンプン	200
ステアリン酸マグネシウム	10

上記成分を混合して硬質ゼラチンカプセルに460mgずつ充填する。

実施例8

錠剤を下記成分を用いて製造する。

	量（mg／錠）
活性化合物	250
微晶質セルロース	400
蒸した二酸化ケイ素	10
ステアリン酸	5

上記成分を混和し、重量665mgずつの錠剤に打錠する。

実施例9

下記成分を含有するエアロゾル溶液を製造する。

	重量%
活性成分	0.25
エタノール	29.75
プロペラント22	70
（クロロジフルオロメタン）	

活性化合物をエタノールと混合してプロペラント22の一部に加え、－30℃まで冷却して充填装置に移す。所望量をステンレス容器に入れ、残りのプロペラントで更に希釈する。バルブユニットを容器に取付ける。

実施例10

活性成分を60mgずつ含有する錠剤を以下のようにして調製する。

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微晶質セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	4 mg
（10％水溶液として）	
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1 mg
全量	150 mg

活性成分、デンプンおよびセルロースを#45メッシュアメリカ局方篩に通して完全に混合し、これをポリビニルピロリドン溶液と混合して#14メッシュのアメリカ局方篩に通す。このようにして得た顆粒を50～60℃で乾燥して#18メッシュのアメリカ局方篩に通す。ここに予め#60メッシュのアメリカ局方篩に通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを加えて混合したのち、打錠機で打錠して重量150mgずつの錠剤を得る。

実施例11

医薬を80mgずつ含有するカプセルを以下のようにして調製する。

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微晶質セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

全量	200㎎

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを混和して㎜45メッシュのアメリカ局方篩に通し、硬質ゼラチンカプセルに200㎎ずつ充填する。

実施例12

活性成分を225㎎ずつ含有する座剤を以下のようにして調製する。

活性成分	225㎎
グリセリン飽和脂肪酸エステル	全量を2000㎎とする量

活性成分を㎜60メッシュアメリカ局方篩に通し、予め必要最小限の熱で溶融しておいたグリセリン飽和脂肪酸エステル中に懸濁する。これを名目容量2gの座剤鋳型に注入し、冷却させる。

実施例13

用量5㎖当り医薬50㎎を含有する懸濁剤を以下のようにして調製する。

活性成分	50㎎
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50㎎
シロップ	1.25㎖
安息香酸溶液	0.10㎖
矯味剤	適量
着色剤	適量
精製水	全量5㎖とする量

医薬成分を㎜45メッシュのアメリカ局方篩に通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して均一なペーストとする。安息香酸溶液、矯味剤および着色剤を少量の水で希釈して撹拌下に加える。所望量とする量の水を加える。

発明の効果

本発明化合物はプロスタグランジン合成阻害物質、鎮痛物質、抗炎症物質、抗関節炎物質、解熱性物質および抗血栓物質として、特に鎮痛物質および抗炎症物質として有用である。その上、本化合物は光毒性の副作用が低いことが示された。

本発明で提供する化合物の鎮痛活性は、標準的マウスライジング測定法で測定した。ライジングは、腹筋の収縮、後肢の伸展および体幹の回転を以つて特徴づけられ、Cox標準株雄性アルビノマウスで誘発した。体重18～24gのマウスを一晩絶食させ、酢酸（0.60％）の腹腔内投与によりライジングを誘発する3時間前に、胃管により、コーン油／アラビアゴム乳濁液（5％）に混じて被験化合物を与えた。各処置群は5匹のマウスで構成した。酢酸投与の5分後から10分間観察し、処置群毎にその間のライジングの総数を計測した。対照群では観察期間中に合計40～60回のライジングがみられた。下記第1表に本発明の特定の化合物について得た代表的試験結果を示す。マウスライジング測定法の結果は、被験動物において誘発されたライジングを50％抑制するのに要する被験化合物の有効経口（p.o.）用量（ED_{50}，㎎/㎏）で現わす。

（以下余白）

第1表

下記実施例㎜の化合物	マウスライジングの ED_{50}（㎎/㎏, p.o.）
1	11.8*
2	14.6
3	14.2
4	72.8
5	8.9
6	5.6

*投与の4時間後のED_{50}は3.9㎎/㎏（p.o.）。

ラットにおけるアジュバント誘発性関節炎試験

本発明の特定の化合物について、ラットでのアジュバント誘発性浮腫による後肢腫脹および骨損傷活性を調べた。アジュバント誘発性関節炎による後肢腫脹に対する抑制度を定量するために、下記2相の炎症状態を用いた。(1)第1次および第2次注入後肢腫脹、(2)第2次非注入後肢腫脹。一般的に(2)の炎症は注入後肢での炎症誘発から約11日後に発生する現象である。

1群5匹のラットには処理を施さなかつた（無処置対照群）。アジュバント関節炎は、雄性Lewis

-Wistar ラット（２００～２１０ｇ）において、試験１日目に、加熱殺菌して凍結乾燥したマイコバクテリウム・ツベルクロシス（Mycobacterium tuberculosis）〔Calbiochem-Perrigen-C〕の0.5％鉱油懸濁液0.1 mlを右後肢中に１回皮下接種注入することにより誘発した（Winter et. al., Arth. Rheum, 9, 394-397(1966) 記載方法の変法)。１４日目に非注入後肢の容量が無処置対照群のそれよりも少なくとも0.5 ml以上大きくなつた動物だけを選んで以下の実験をした。１群１０匹のラットにはこれ以上の処置を施さなかつた（'ＴＢ対照群'）。各被験化合物はアジュバント注入後１５日目から継続して２９日目まで（１５回）、コーン油／アラビアゴム乳濁液として経口日用量を胃管を通じてラット（各群５匹）に投与した。後肢容量はスタータム（Statham）圧力変換器およびデジタル型電圧計を用いて水銀置換により測定した。注入および非注入後肢容量は共に１４，１６，１８，２１，２３，２５，２８ および３０日目に測定した。非注入後肢の１４日目から３０日目までの容量を測定して、ＴＢ対照群、無処置対照群および薬物処置動物毎にコンピューターでグラフ化し、曲線下面積を算出して、その差（ＴＢ対照群－無処置対照群、薬物処置動物－無処置対照群）を求めた。結果を第２表に示す。

第　２　表

炎症による非注入後肢容量増加に対する抑制

（１４日目から３０日目まで）

下記実施例化合物	１回宛用量，p.o.（mg/kg，15回）	抑制率＊（％）
1	２５	５５
2	２５	１３
3	２５	５２
	１０	３１
4	２５	３４
5	２５	４０
6	１０	４８

＊　抑制率（％）は、１４，１６，１８，２１，２３，２５，２８ および３０日目について非注入後肢の平均容量をグラフ化して得られる曲線下面積の差から下式で算出される。

$$\text{抑制率（％）} = \left[1 - \frac{(a-c)}{(b-c)}\right] \times 100$$

a：薬物処置動物でのＡＵＣ

b：ＴＢ対照群でのＡＵＣ

c：無処置対照群でのＡＵＣ

特許出願人　イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代　理　人　弁理士 岩 崎 光 隆 ほか1名